



TITLE:

Establishment of a novel histopathological classification of high-grade serous ovarian carcinoma correlated with prognostically distinct gene expression subtypes.(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Murakami, Ryusuke

CITATION:

Murakami, Ryusuke. Establishment of a novel histopathological classification of high-grade serous ovarian carcinoma correlated with prognostically distinct gene expression subtypes.. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19623>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-01-01に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	村上 隆介
論文題目	Establishment of a novel histopathological classification of high-grade serous ovarian carcinoma correlated with prognostically distinct gene expression subtypes. (卵巢高異型度漿液性癌の予後の異なる遺伝子発現サブタイプと相関する新しい病理組織学的分類の確立)		
(論文内容の要旨)			
<p>近年 The cancer genome atlas (TCGA) により、卵巢高異型度漿液性腺癌 (high-grade serous ovarian carcinoma : HGSOC)は遺伝子発現プロファイルにより予後の異なる 4 つの遺伝子発現サブタイプ (Mesenchymal, Immunoreactive, Proliferative, Differentiated) に分類され、予後不良な Mesenchymal サブタイプは間質反応が著明で、予後良好な immunoreactive サブタイプはリンパ球の浸潤が著明であると報告された。今回我々は、腫瘍間質に着目し、HGSOC の遺伝子発現プロファイルや予後と相関する新たな病理細分類を樹立することを目的とした。さらにその病理細分類と化学療法感受性の関連を調べ、治療個別化につながるかを検討した。</p> <p>まず HGSOC の病理組織細分類を行った。Mesenchymal-transition (MT)タイプは間質反応が著明であり、癌細胞がばらけて浸潤するか迷宮様に浸潤する所見が 10%を超えるものとした。Immune Reactive (IR)タイプは MT の特徴がなく癌周辺が比較的なだらかで、腫瘍巣周辺および内部にリンパ球浸潤が著明であるものとした。MT でも IR でもないもので充実性に増殖する像を特徴するものを Solid and Proliferative (SP)タイプとし、乳頭状・管状構造の特徴をもつものを Papillo-Grandular (PG)タイプとした。この分類方法は検者間で高い再現性を認めた。本法により HGSOC 132 例を 4 つに分類したところ、IR は最も予後良好で、MT は最も予後不良であり(それぞれ $p<0.001$)、他施設の HGSOC 89 例でも同様の結果であった(それぞれ $p=0.02$)。</p> <p>さらに当院($n=27$)および他施設($n=32$)の HGSOC の発現マイクロアレイデータを unsupervised hierarchical clustering により解析すると、いずれも腫瘍が 4 群に分類され、その分類は形態学的分類(MT, IR, SP, PG) と有意に相関していた(それぞれ $p<0.001$)。当院および他施設のデータセットで共通して高発現している遺伝子群を gene set enrichment analysis (GSEA)により調べると、MT では TGF-β 経路、IR では免疫、SP では細胞増殖、PG ではエストロゲンレセプターシグナル経路に関連した遺伝子群が高発現しており、それらはそれぞれ TCGA の 4 サブタイプ (Mesenchymal, Immunoreactive, Proliferative, Differentiated) で高発現している遺伝子群と共通であった。</p> <p>次に HGSOC のサブタイプ分類と化学療法感受性の関連を検討した。TCGA データにおける 4 つの遺伝子発現サブタイプを特徴づける遺伝子群を用いて、他の卵巢癌データを single sample GSEA 法により 0-1 にスコア化した。卵巢癌において腹腔鏡下生検組織のマイクロアレイを行い、その後パクリタキセル単剤で治療したデータセット GSE15622 を解析したところ、パクリタキセル感受性群($n=13$)は抵抗性群 ($n=7$) に比べ、Mesenchymal スコアが有意に高く($p=0.002$)、Mesenchymal サブタイプはパクリタキセルに感受性を示す可能性が</p>			

<p>考えられた。次に卵巢漿液性腺癌のマイクロアレイデータ GSE9891 を解析した。Mesenchymal スコアが高い ($0.5\geq$) 群ではタキサン使用群 ($n=96$) はタキサン不使用群 ($n=36$) に対し PFS および OS において予後良好(それぞれ $p=0.045$, $p<0.001$) であったが、Mesenchymal スコアが低い ($0.5<$) 群ではタキサン使用群 ($n=80$) はタキサン不使用群 ($n=9$) に対し、PFS で予後不良 ($p=0.02$) で OS には差を認めなかった。</p> <p>結論として、我々は HGSOC の遺伝子発現プロファイルや予後と相関する新たな病理組織細分類を樹立し、さらにその HGSOC のサブタイプ分類が化学療法感受性と関連する可能性を示した。HGSOC の MT/Mesnchymal サブタイプにはタキサンを含む化学療法レジメンが有用である可能性があり、今後の治療個別化につながることを期待される。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>卵巢高異型度漿液性癌(HGSOC)は卵巢癌の中で最も頻度が高く、進行例が多く予後不良な組織型である。近年 HGSOC は予後の異なる 4 つの遺伝子発現サブタイプ Mesenchymal (M)、Immunoreactive (I)、Proliferative (P)、Differentiated (D)に分けられることが報告された。本研究は、遺伝子発現プロファイルと相関する新たな HGSOC の病理組織細分類を樹立することを目的とした。HGSOC の病理組織像によって、Mesenchymal-Transition(MT)は間質反応著明でばらけた癌細胞あるいは迷宮様浸潤像、Immune Reactive (IR)は著明なリンパ球浸潤像、Solid and Proliferative (SP)は充実性増殖像、Papillo-Grandular (PG)は乳頭状・管状構造をもつ腫瘍として定義した。遺伝子発現プロファイルを用いた階層的クラスター解析により HGSOC は 4 つに分類され、それらは上記 4 つの病理組織細分類と相関していた。パスウェイ解析により、MT/M は TGF-β 経路、IR/I は免疫関連、SP/P は増殖関連、PG/D はエストロゲンレセプター経路の遺伝子発現が亢進していた。予後との関連では、MT は予後不良、IR は予後良好であった。化学療法感受性について調べると、MT タイプはタキサン感受性が高く、MT/M タイプではタキサンを中心とするレジメンが有用と考えられた。</p> <p>以上の研究は、HGSOC において、生物学的特徴および薬剤感受性と関連する新たな病理組織細分類を樹立し、その個別化治療への応用に寄与するところが大きい。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降